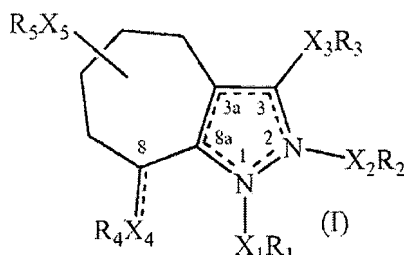


14192

Expediente 09 109 472 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I):



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo y uso y métodos de los mismos.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A01N 43/56

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 19 – 37, que reclaman métodos de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las Reivindicaciones 38 – 40 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En las Reivindicaciones 1 - 18, los términos “profármacos” y “metabolito”, no permite delimitar el alcance de la invención, puesto que no se definen las posibles estructuras químicas que pueden llegar a formarse, lo que da origen a un número indefinido de compuestos. Por lo tanto se sugiere eliminar los mencionados términos del alcance del capítulo reivindicatorio, porque no encuentran soporte en la descripción.

La Reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando menciona los términos: “alquilo inferior”, “alquilideno inferior”, “alquilo”, “alcoxi inferior”, “alquil-sulfonilo inferior”, “arilo”, “cicloalquilo de C₃-C₁₂”, “heterociclilo”, “alquil-aminosulfonilo inferior”, “alcoxi”, “halógeno”, “alquileo inferior”, “CH-alquilo”, “CH-heterociclilo”, “aminoalquilo”, “carboxi”, “carbonilalcoxi”, “carbamoilo”, “carbamoilalquilo”, “ariloxi”, “arilalcoxi”, “alquilamino”, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud, ya que no se definen los átomos de carbono que pueden tener, en el caso de cicloalquilo, heterociclilo, arilo no se define el número de miembros que los conforman.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere al solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo como se observa a lo largo de las realizaciones preferidas mencionadas en los ejemplos del capítulo descriptivo y en las reivindicaciones cuando:

(I)

X ₅ y R ₅	están ausentes
X ₁	está ausente
R ₁	hidrogeno
---	ausente
X ₄	ausente
R ₄	-clorobencil
X ₃ R ₃	

La anterior objeción aplica también para las Reivindicaciones 2 – 16, subsiguientes a la Reivindicación 1, que emplean tales términos. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

7. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol

El Opositor afirma que la presente solicitud incumple con los requisitos materiales de Patentabilidad, particularmente Novedad y Nivel Inventivo. El Opositor señala que las composiciones y combinaciones bicíclicas del tipo cicloheptapirazol que son moduladores del receptor cannabinoide, el cual puede estar en combinación con otros agentes activos como son agentes anticonceptivos o anticonvulsivos, útiles en el tratamiento de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, metabolismo, diabetes, entre otras, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. El Opositor también señala, en cuanto a las composiciones farmacéuticas, que no se puede otorgar el beneficio patentario a composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico, tales como Lamotrigina, Gabapentina, Fenitoina, Topiramato, Carbamazepina. El Opositor señala que así es como en “The Merck Index” se enseña que el principio activo Lamotrigina se encuentra plenamente identificado y bajo conocimiento público

desde un tiempo considerable y ostenta beneficios patentarios en las oficinas de Europa y Estados Unidos, con número No. EP21121 y US4602017 respectivamente. De igual manera, la Gabapentina obtuvo beneficios patentarios concedidos por Alemania y Estados Unidos de número DE2460891 y US4024175 respectivamente. Finalmente el Opositor argumenta que los principios activos Topiramato y Carbamazepina también se encuentran plenamente identificados y bajo el conocimiento público desde hace un tiempo muy considerable y además ostentan beneficios patentarios concedidos por la oficina de Estados Unidos con No. US4513006 y US2948718 respectivamente. El Opositor concluye que no se puede conceder una patente a composiciones farmacéuticas que contienen moléculas plenamente identificadas y conocidas, pues no son nuevas ni inventivas.

Respuestas del Solicitante

El solicitante no dio respuesta a las anteriores oposiciones.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a los argumentos señalados por la sociedad opositora Lafrancol, se encuentra que si bien es cierto que los compuestos moduladores de cannabinoides hexahidro-cicloheptapirazol, están plenamente identificadas en el campo químico-farmacéutico, en “The Merck Index”, tales como los compuestos señalados, no le asiste la razón al Opositor dado que en su oficio de presentación de Oposición hace referencia expresa a composiciones que contienen este tipo de compuestos y no hace referencia a la verificación de los requisitos de patentabilidad para los compuestos reclamados por el solicitante. Por lo anterior, las referencias por el Opositor mencionadas no serán consideradas para el análisis de patentabilidad.

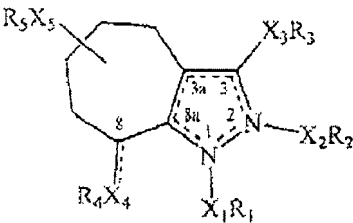
8. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Patente Nacional: Octubre 05 de 2009, y en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Marzo 20 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO2008-31509 ¹	Moduladores de cannabinoides Hexahidro-cicloheptapirazol.	Fecha de Presentación Nacional: <u>31/03/2008</u> Fecha de Presentación de Prioridad: <u>23/09/2005</u> Publicada en Gazeta: <u>605 de 30/06/2009</u>

D1 (Folios 340 – 399 (58)), divulga (Folios 342 – 343) compuestos moduladores de cannabinoides (CB) hexahidro-cicloheptapirazol de fórmula (I), y un método para uso en el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

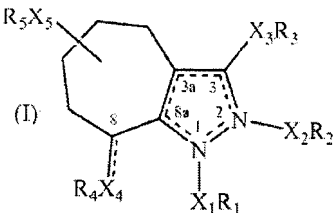
¹Equivalente a la solicitud Internacional No. WO2007/038036.
Expediente 09 109 472 1er Art 45



9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

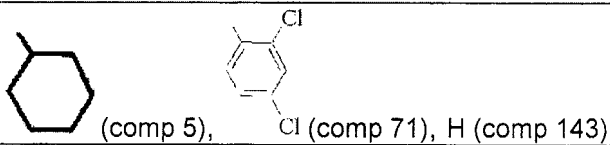
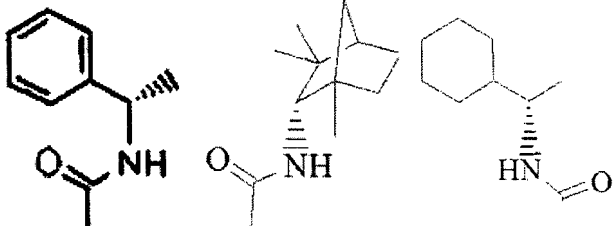
La Reivindicación 1 consiste en un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde X₁R₁, X₂R₂, X₃R₃, X₄R₄, X₅R₅, 1, 2, 3, 3a, y 8a son como se encuentran definidos.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
 (I)	Todo el documento, en donde se encuentran exactamente los mismos compuestos 1 – 248 (folios 344 – 376) y Reivindicaciones 1 – 20, 23 – 25 (folios 377 – 399). Con fines comparativos tenemos por ejemplo los compuestos 5, 71 y 143 (folios 345, 352 y 363 respectivamente)
	 comp 5
	 comp 71 y comp 143
X ₅ = ausente	ausente
R ₅ = H	H
---- entre 8 y R ₄ X ₄ = representa el sitio para un enlace doble; cuando la línea de puntos se encuentra presente X ₄ está ausente, cuando la línea de puntos se encuentra ausente, X ₄ está ausente o es alquileo.	Enlace sencillo (comp 5 y 71) y enlace doble (comp 143), enlazado a CH ₂ o CH respectivamente.
R ₄ = arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno.	 Cl (Comp 5 y 143) o F (Comp 71)
X ₁ = ausente	ausente

$R_1 = \text{H, cicloalquilo de } C_6 \text{ y arilo opcionalmente sustituido por halógeno.}$	 (comp 5), Cl (comp 71), H (comp 143)
$X_3 = \text{ausente}$	ausente
$R_3 = -C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ $R_9 = \text{H}$ $Z_3 = \text{alquilo opcionalmente susituido con alquilo } C_1 \text{ o } Z_3 \text{ está ausente.}$ $R_{10} = \text{arilo, cicloalquilo } C_3.C_{12} \text{ opcionalmente sustituido uno o más de alquilo.}$	 (comp 5) (comp 71) (comp 143),

Las características **esenciales** de los compuestos de las Reivindicaciones 1 – 40 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña compuestos moduladores del hexahidro-cicloheptapirazol cannabinoide de fórmula (I), y un método para uso en el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide. Es de resaltar que todos los compuestos revelados en el Capítulo Descriptivo y el pliego reivindicatorio de D1 caen dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 – 40 no son nuevas ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

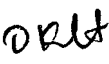
Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO2008-31509	1 – 40	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 AGO. 2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco G
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza 



Organización CSA Ltda

340

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-31509

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

ASIK 31/416

(07D 403/04, 403/12
403/06; 561P 3/00,
25/00)

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

55



No. 08-031509-00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:55:44 De: 2020 NUECREACION
Tm: 11- PATENTE/II Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 238

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2	SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Beerse Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:
---	----------------------------	--	---

3	REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
---	--	--	---

4	INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dirección: Nacionalidad o domicilio:
---	------------------------------	--

5	PCT (86)
Solicitud Internacional No: PCT/US2006/036158 Fecha: 18 de septiembre de 2006	
Publicación Internacional No: WO 2007/038036-A1 Fecha: 5 de abril de 2007	

6	TÍTULO (54)	MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL
---	--------------------	--

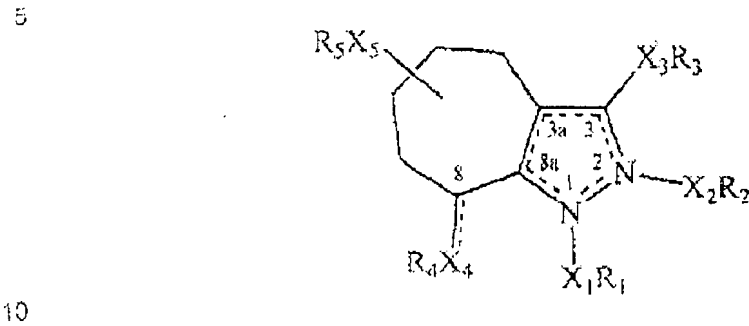
7	Clasificación Internacional (51)	A61K 31/416, 403/04, 401/12, 403/06, 061P 3/00, 25/00
---	---	---

8	Prioridad	(33) País de Origen Estados Unidos de América	(32) Fecha 23 de septiembre de 2005	(31) Número de Solicitud 80/720.253
SI ☐ NO ☒				

Comprobante de pago No: 08-23823		Fecha: 18 de marzo de 2009
----------------------------------	--	----------------------------

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a un compuesto modulador
cannabinoide hexahidro-cicloheptapirazol de fórmula (I):



y un método para usarse en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un
síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoide.

15

JQ

P08-471F (México)

✍

1

343

MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-
CICLOHEPTAPIRAZOL

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente provisional de E.U.A con No. de serie 60/720,253, presentada el 23 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia de manera íntegra y para todos los propósitos.

10

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides (CB) hexahidro-cicloheptapirazol y un método para uso en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Antes del descubrimiento de los receptores CB1 y CB2, el término cannabinoide se usa para describir los componentes biológicamente activos de cannabis sativa, la más abundante de las cuales son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol.

✓

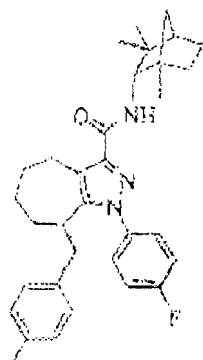
344

245	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
246	H	C(O)NH-CH-[(S)-4-OH-bencil]-CH ₂ OH	(E)-3-Cl-bencilideno
247	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
248	CH ₃	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-F-bencilideno

5

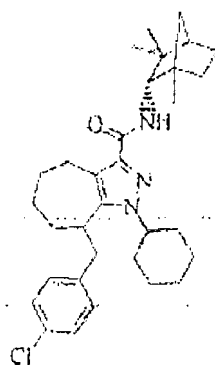
Compuestos de fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen aquellos seleccionados:

10

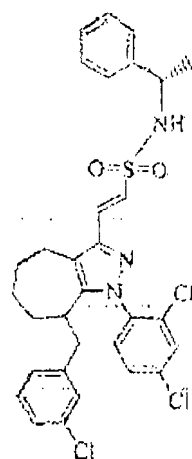


Comp 1

15



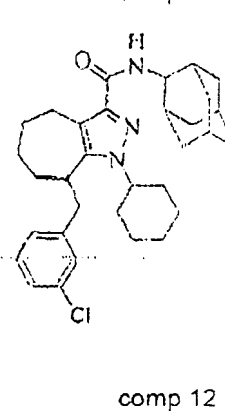
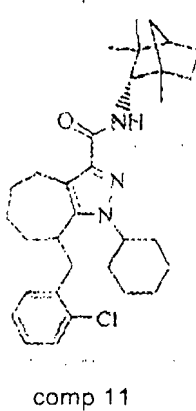
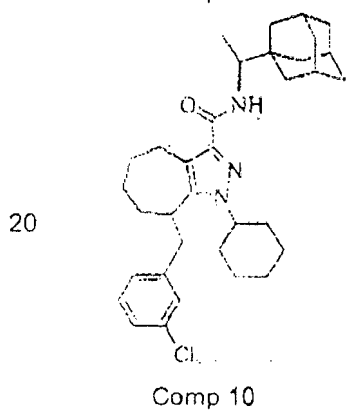
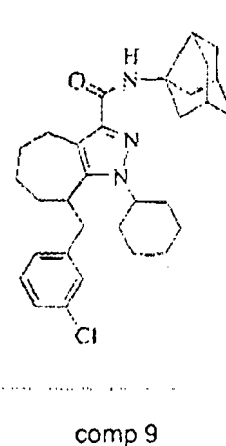
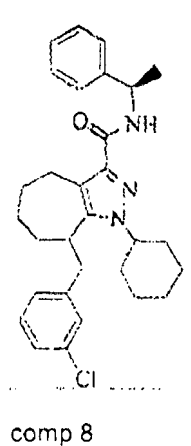
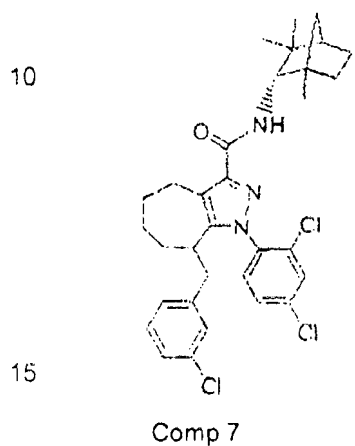
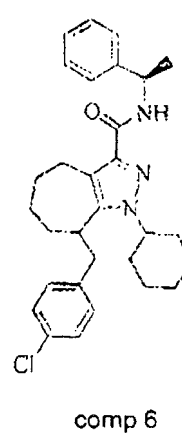
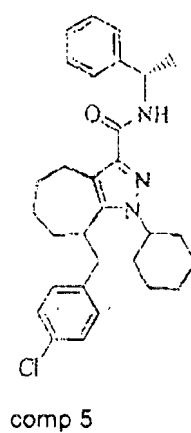
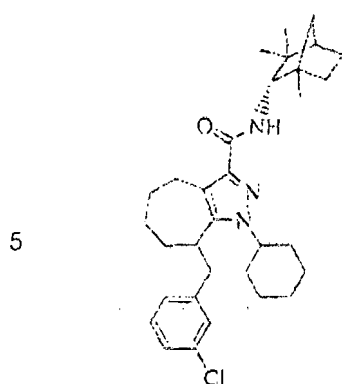
comp 2



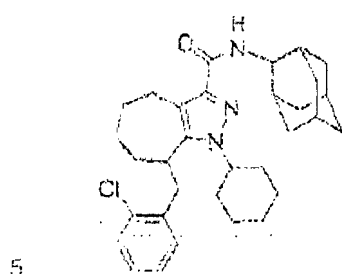
comp 3

20

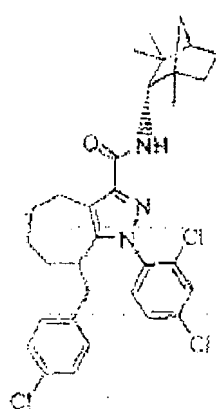
27



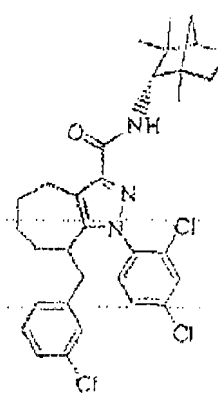
28



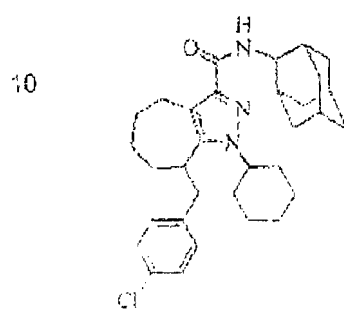
Comp 13



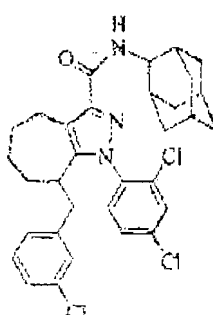
comp 14



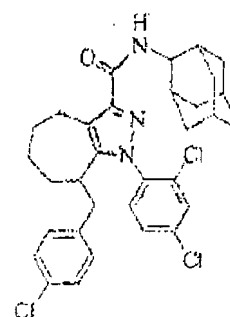
comp 15



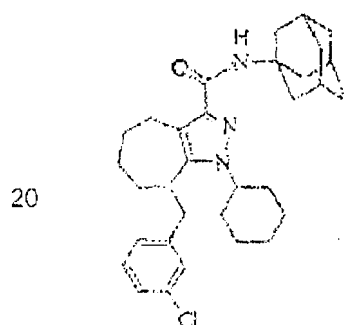
Comp 16



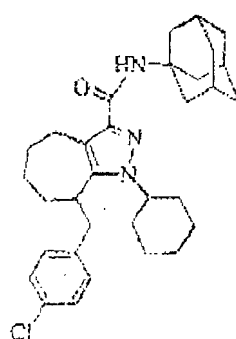
comp 17



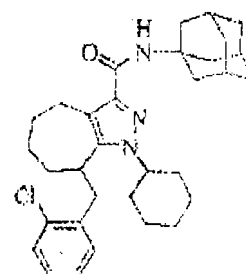
comp 18



Comp 19

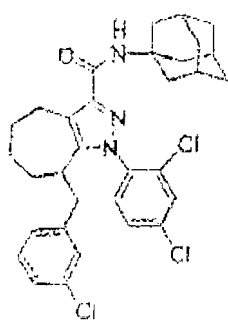


comp 20

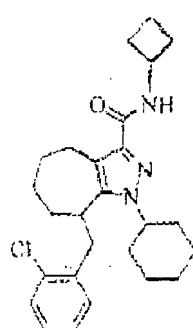


comp 21

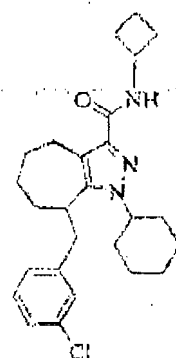
5



Comp 22

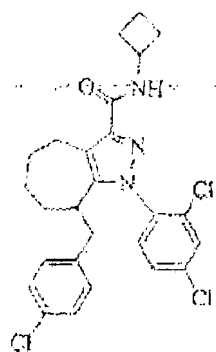


comp 23

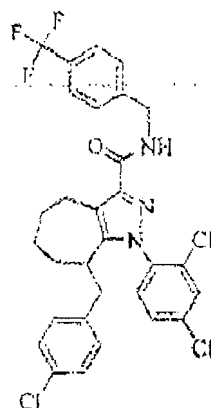


comp 24

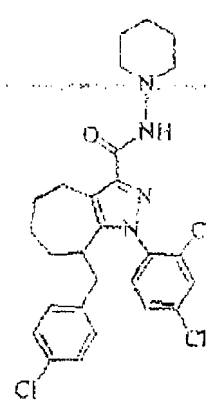
10



Comp 25



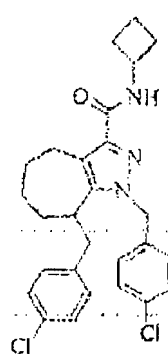
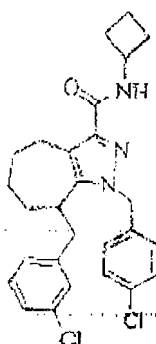
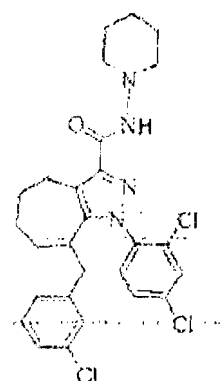
comp 26

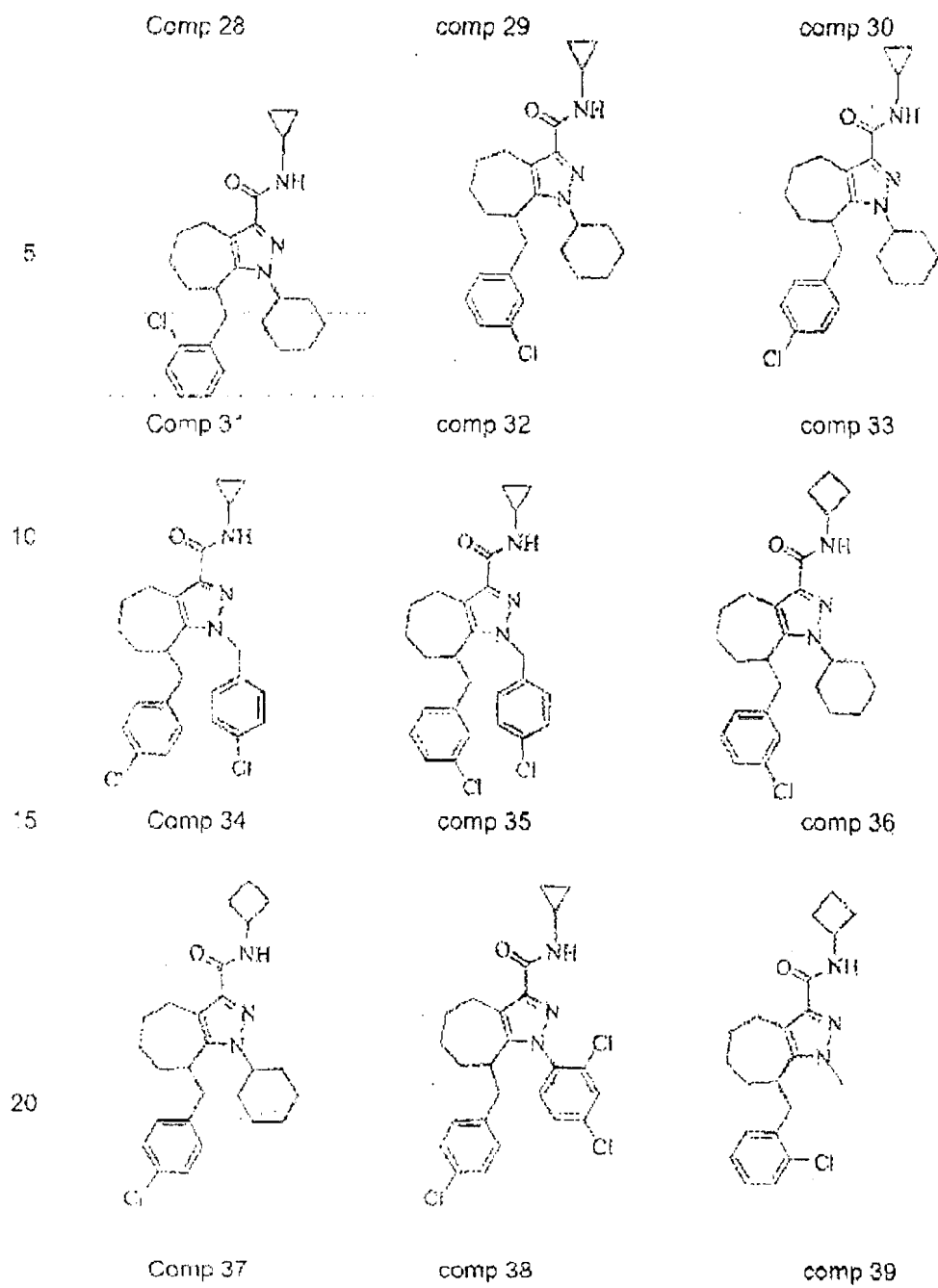


comp 27

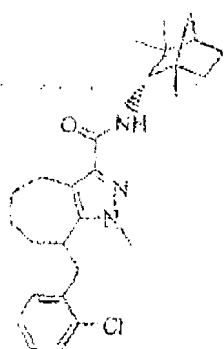
15

20

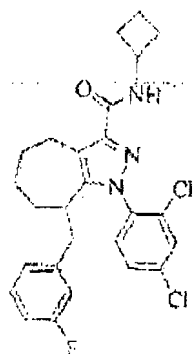




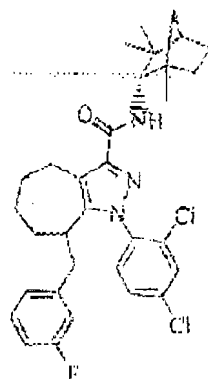
5



Comp 40

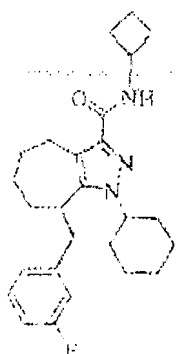


comp 41

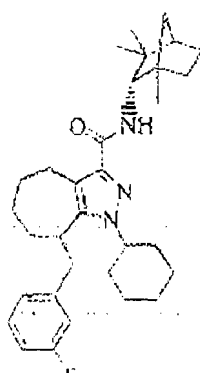


comp 42

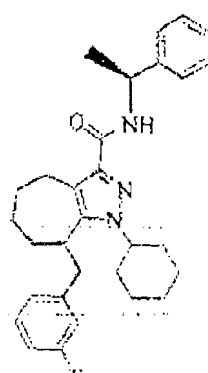
10



Comp 43

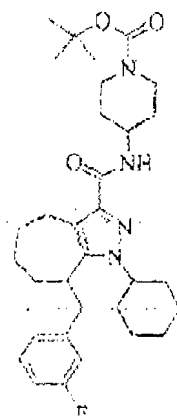


comp 44

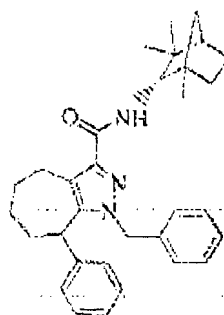


comp 45

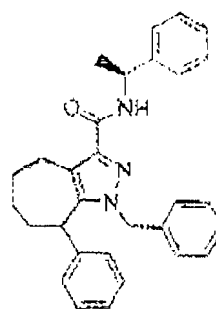
15



Comp 46



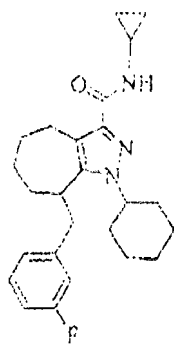
comp 47



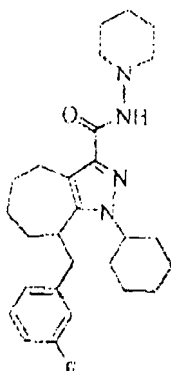
comp 48

20

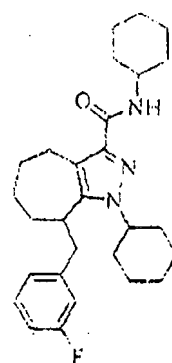
5



Comp 49

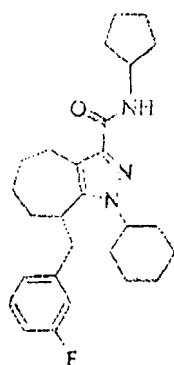


comp 50

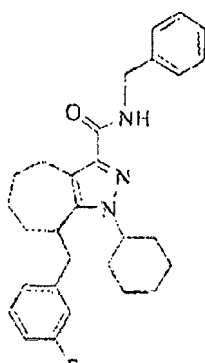


comp 51

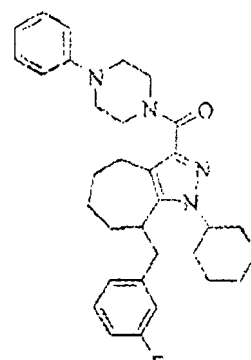
10



Comp 52

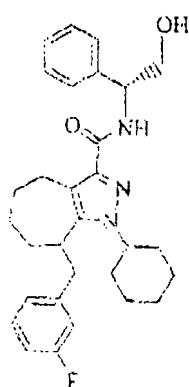


comp 53

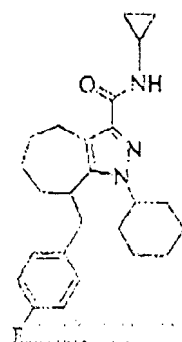


comp 54

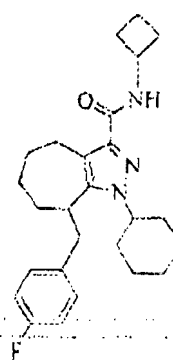
15



comp 55



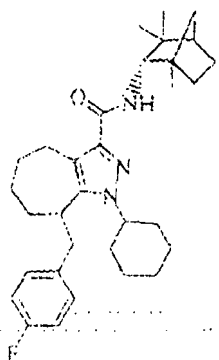
comp 56



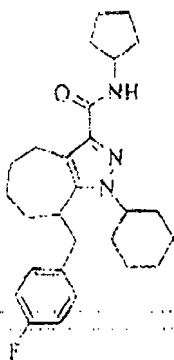
comp 57

20

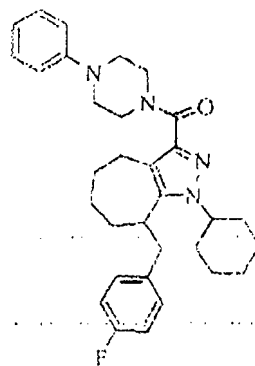
5



comp 58

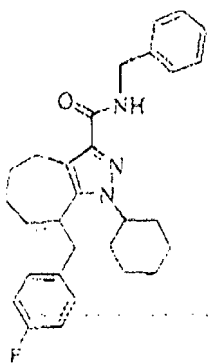


comp 59

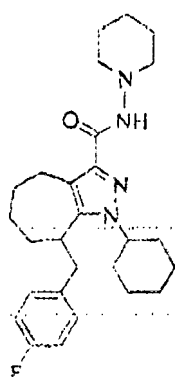


comp 60

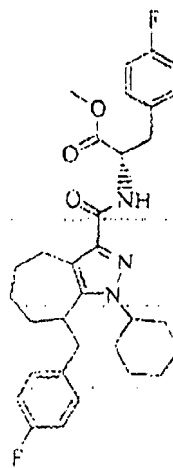
10



comp 61



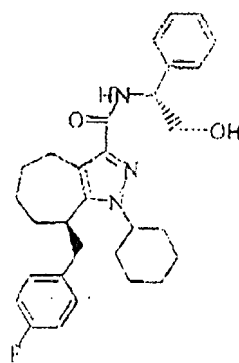
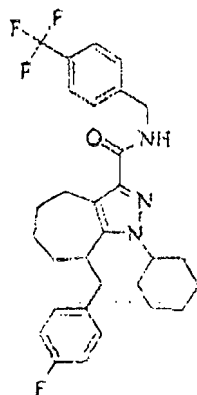
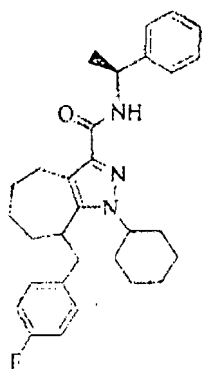
comp 62

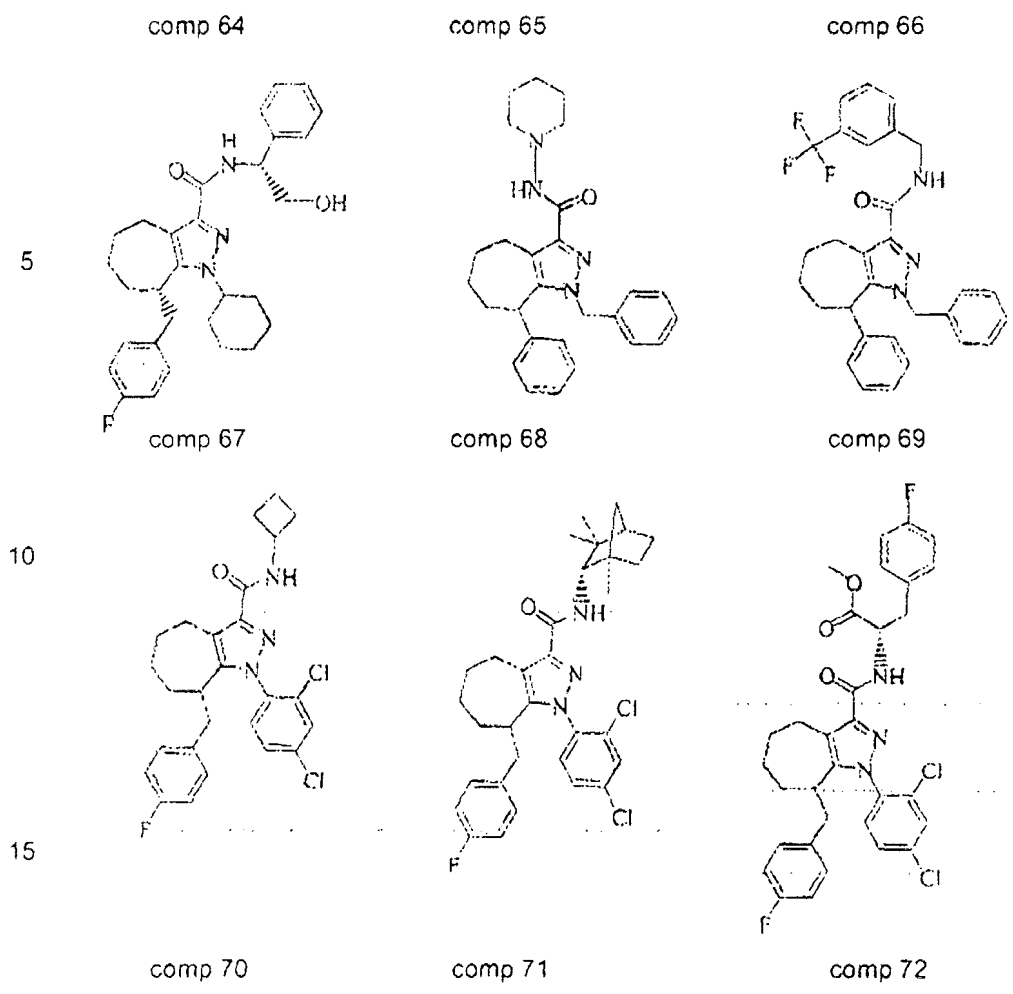


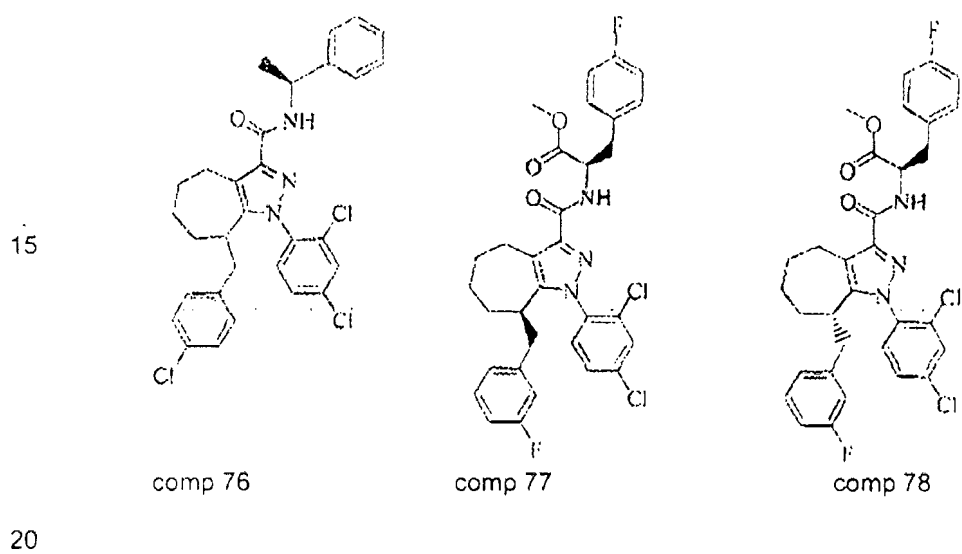
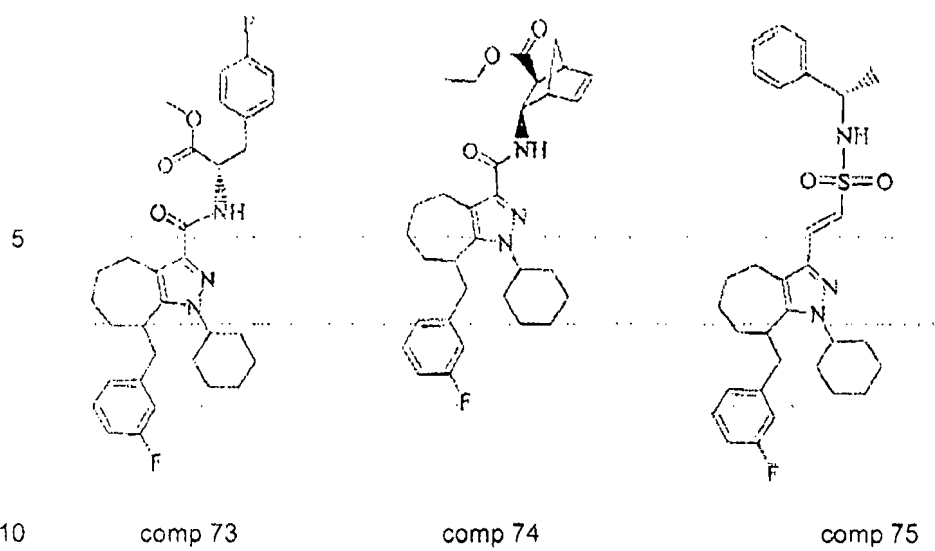
comp 63

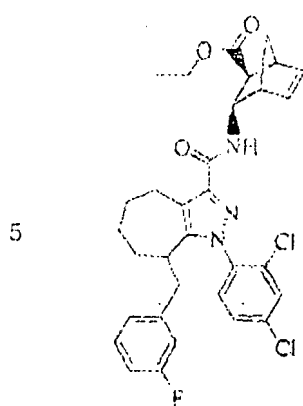
15

20

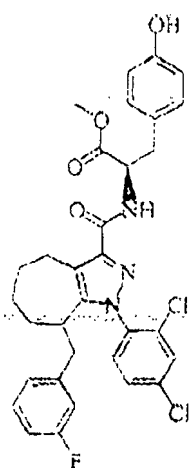




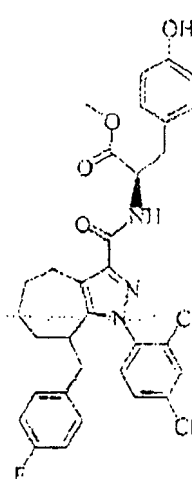




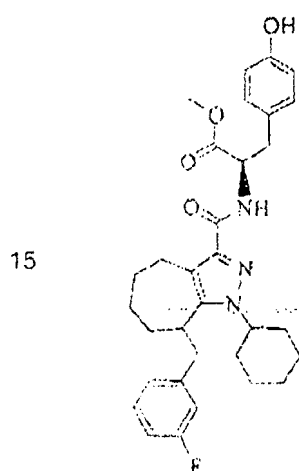
comp 79



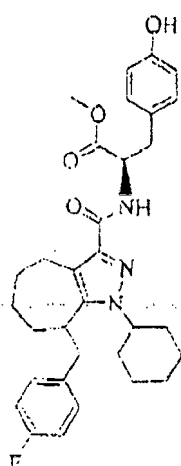
comp 80



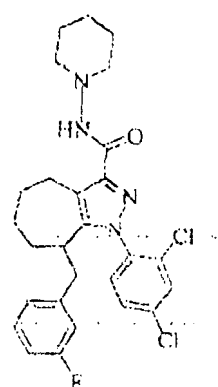
comp 81



comp 82

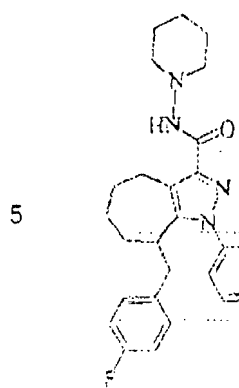


comp 83

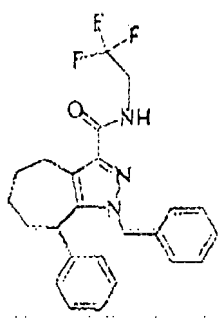


comp 84

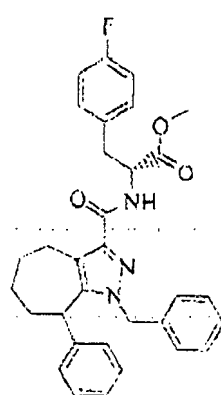
20



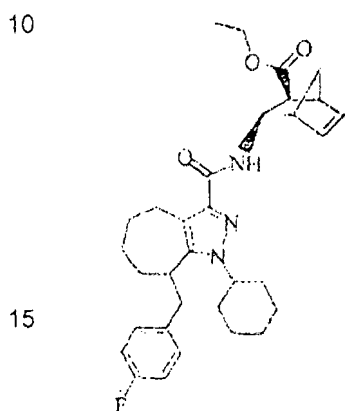
comp 85



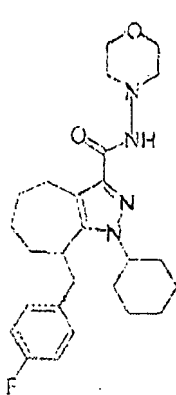
comp 86



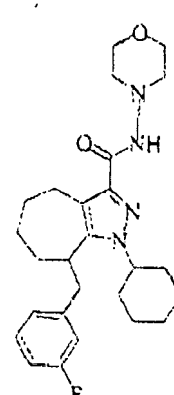
comp 87



comp 88



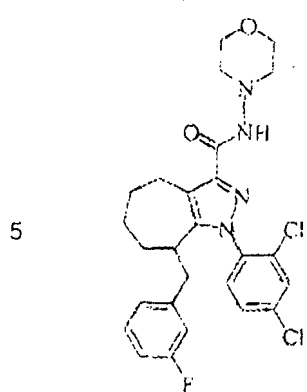
comp 89



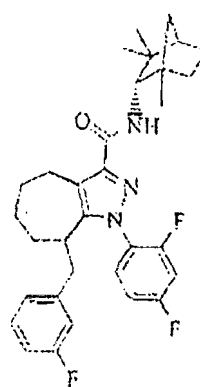
comp 90

20

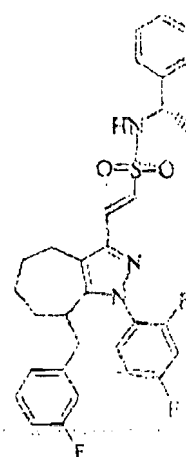
38



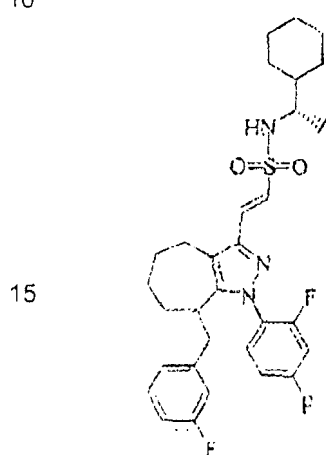
91



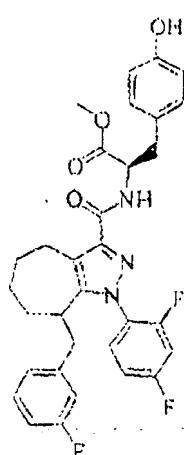
92



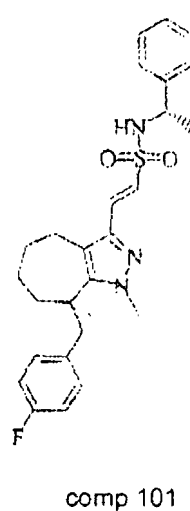
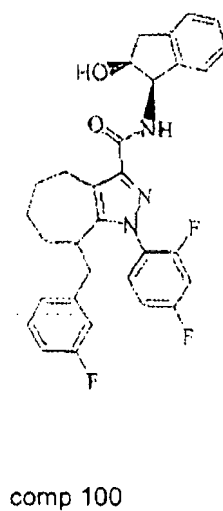
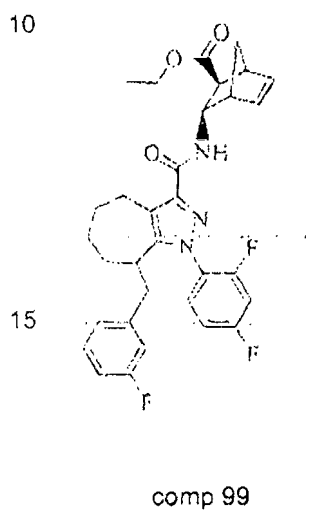
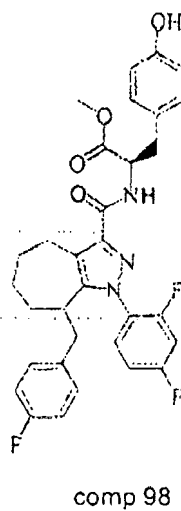
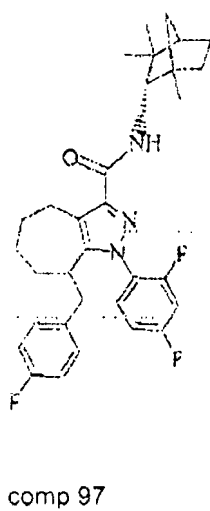
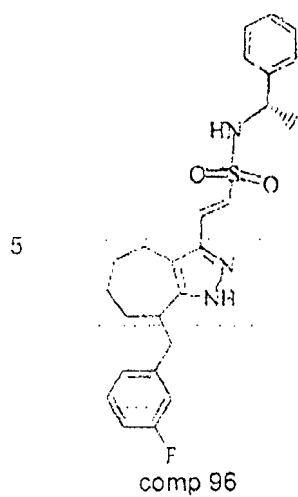
93



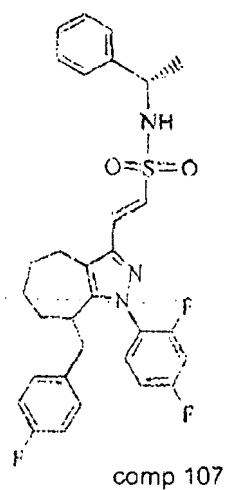
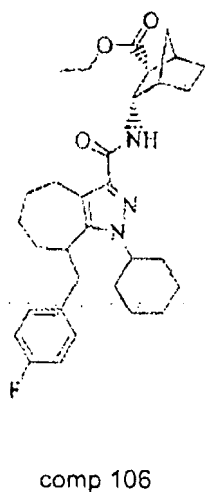
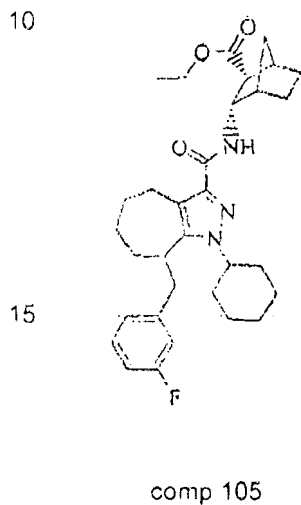
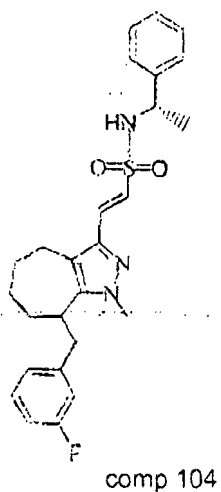
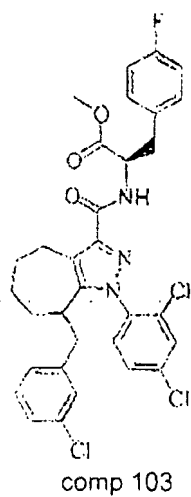
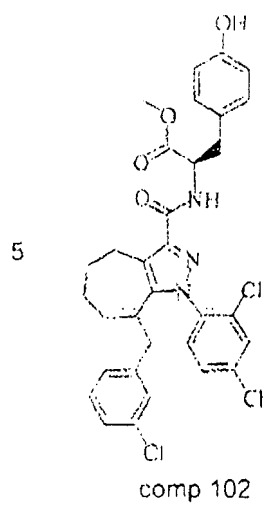
94

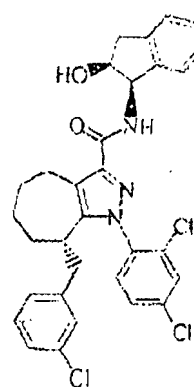
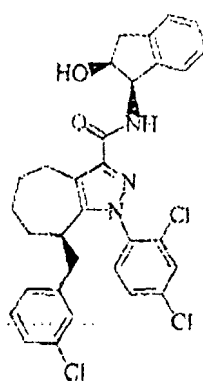
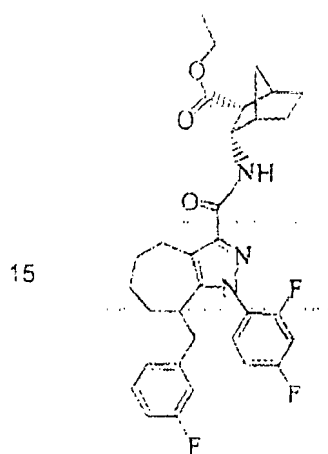
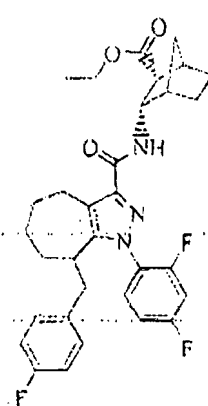
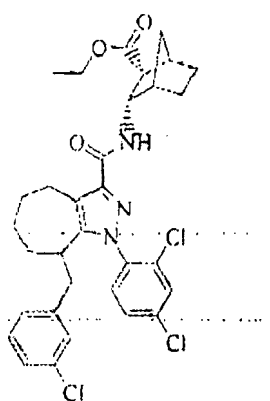
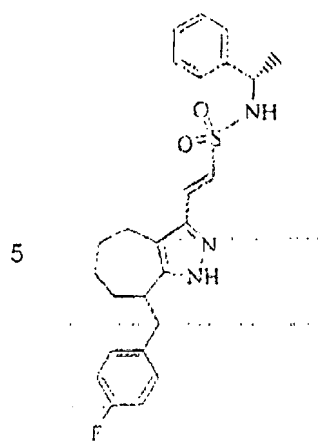


95

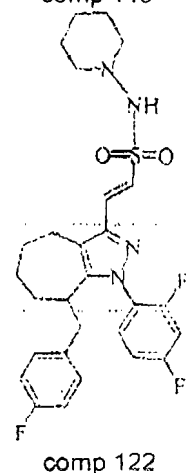
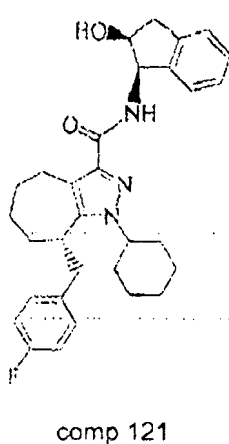
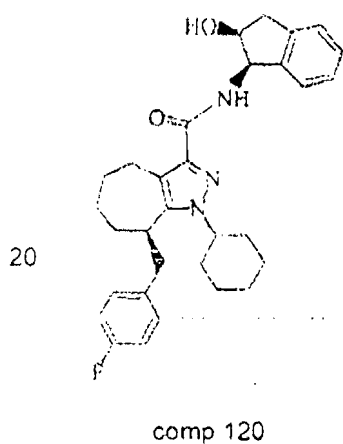
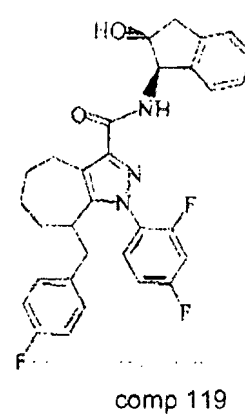
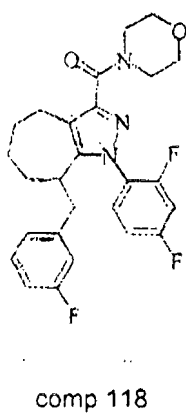
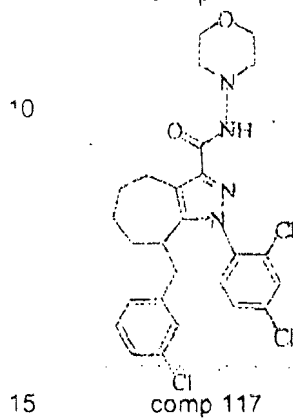
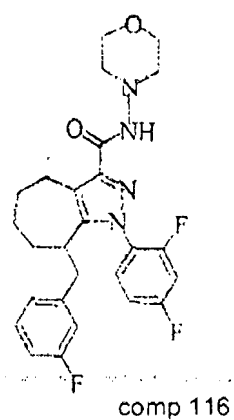
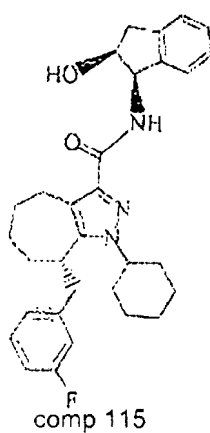
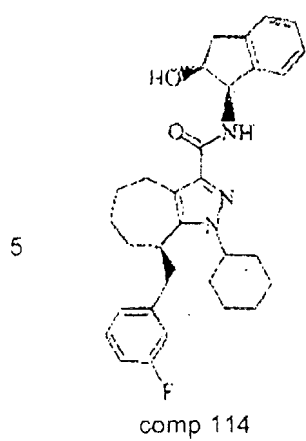


20

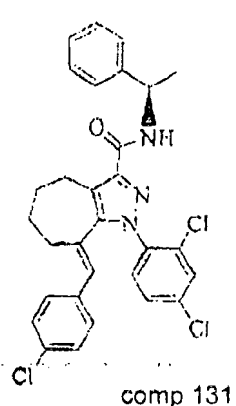
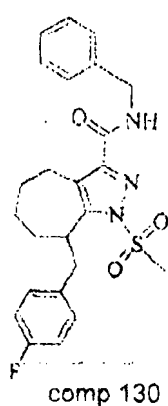
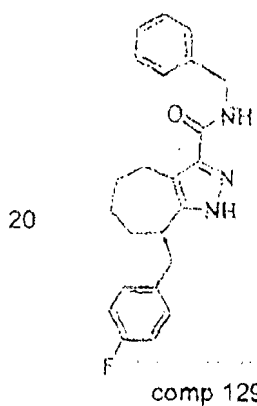
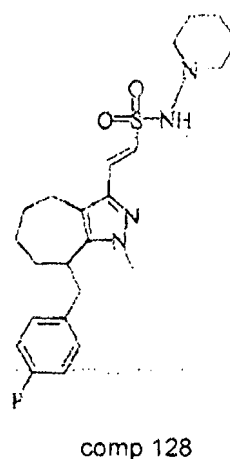
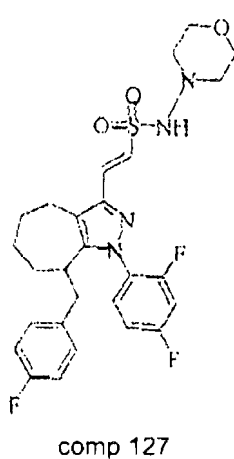
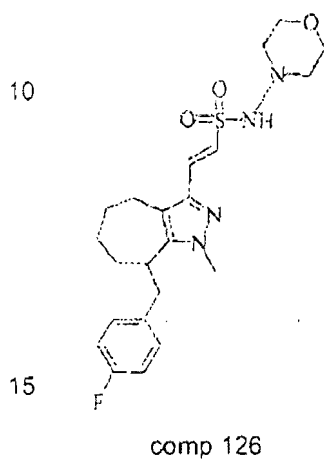
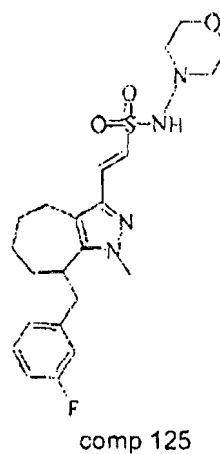
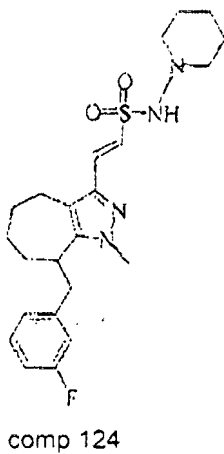
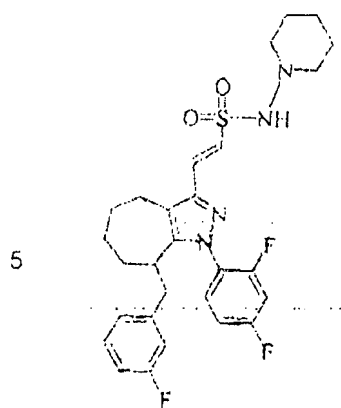


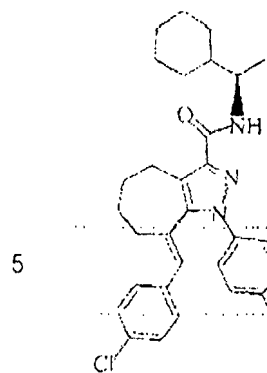


20

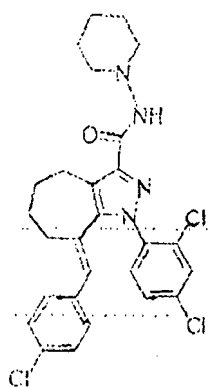


20

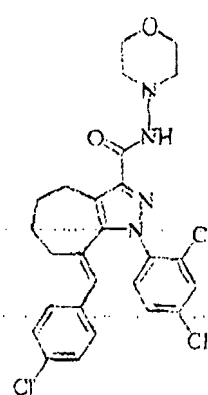




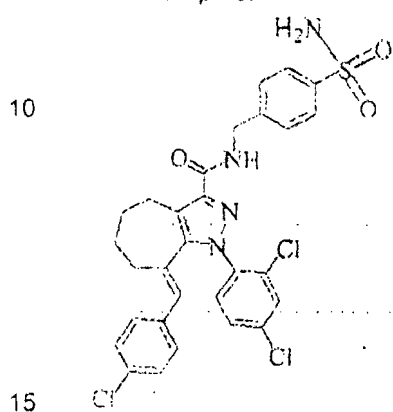
comp 132



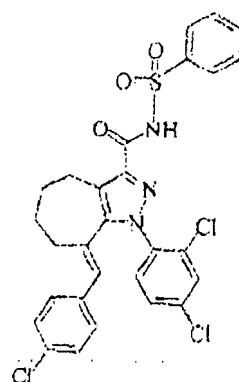
comp 133



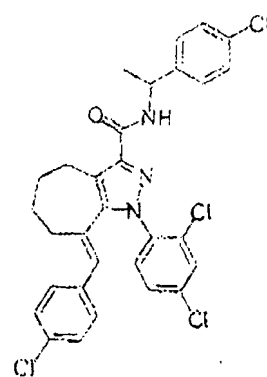
comp 134



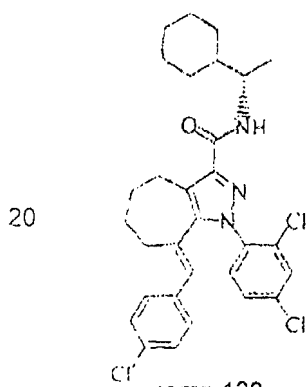
comp 135



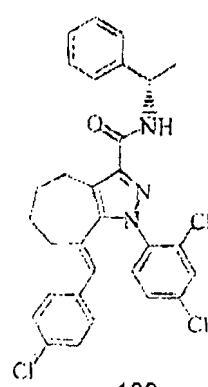
comp 136



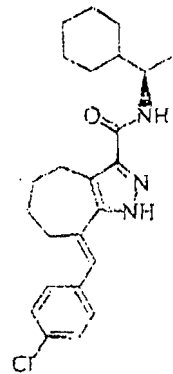
comp 137



comp 138

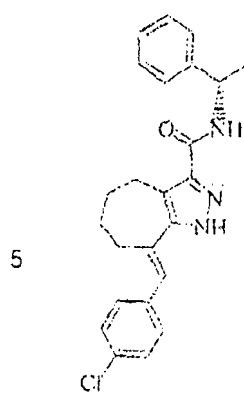


comp 139

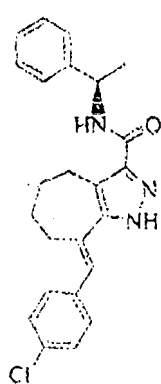


comp 140

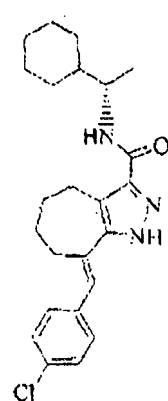
4



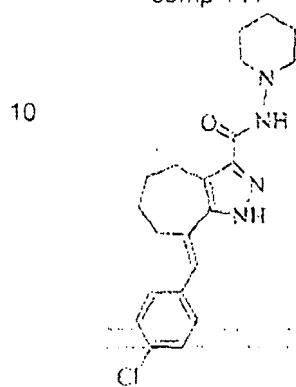
comp 141



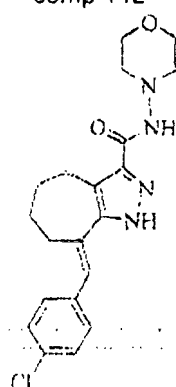
comp 142



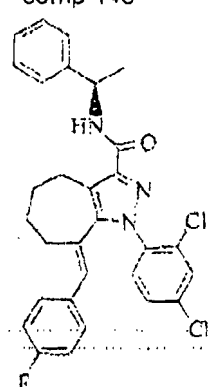
comp 143



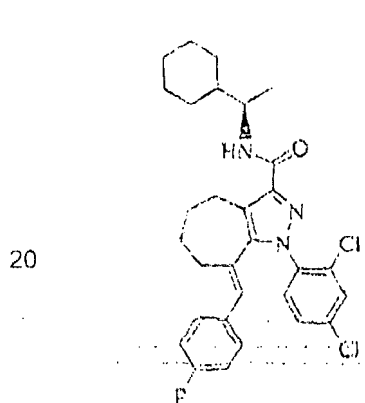
comp 144



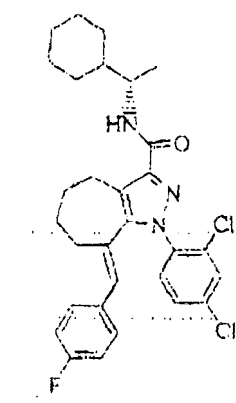
comp 145



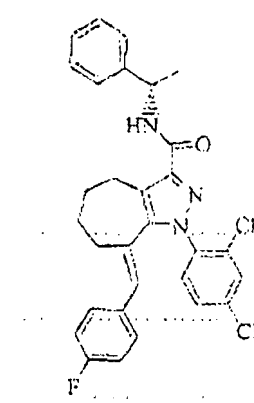
comp 146



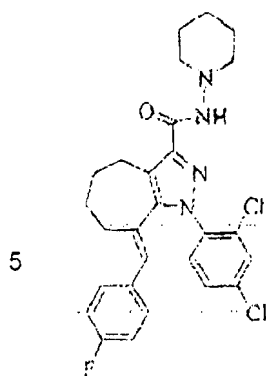
comp 147



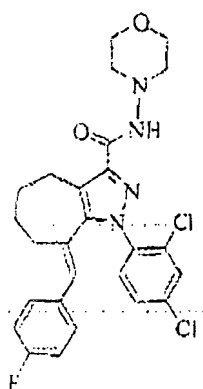
comp 148



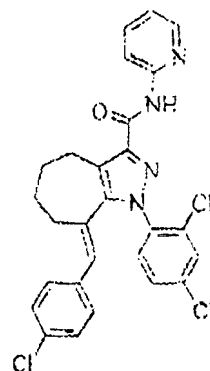
comp 149



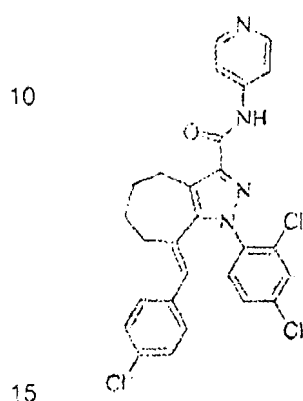
comp 150



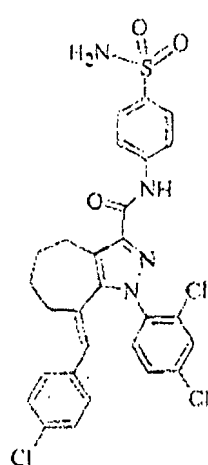
comp 151



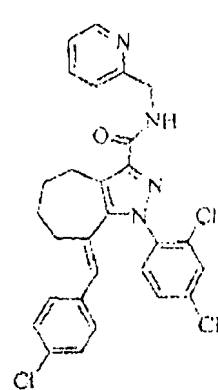
comp 152



comp 153

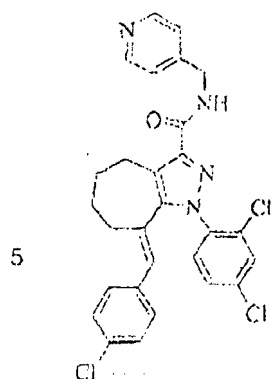


comp 154

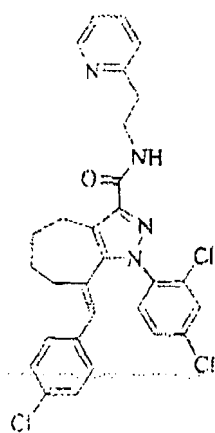


comp 155

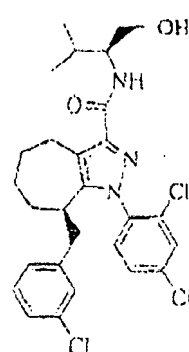
20



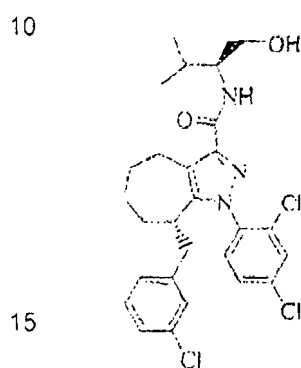
comp 156



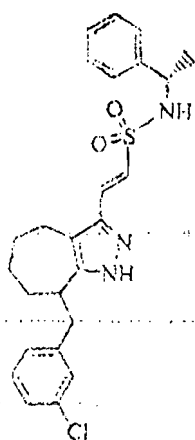
comp 157



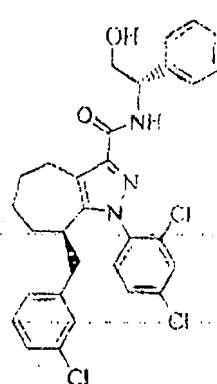
comp 158



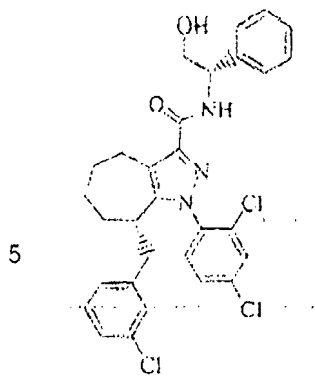
comp 159



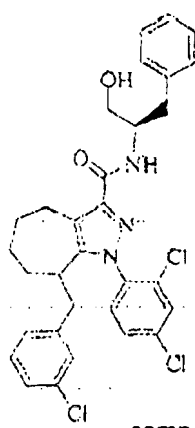
comp 160



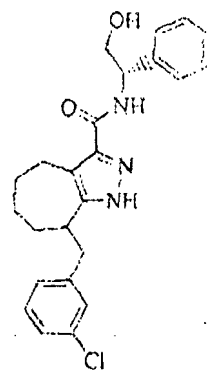
comp 161



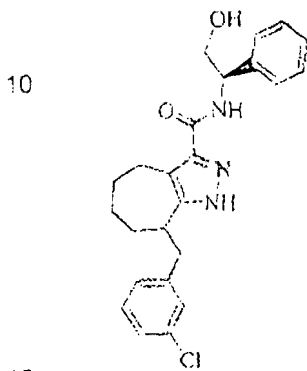
comp 162



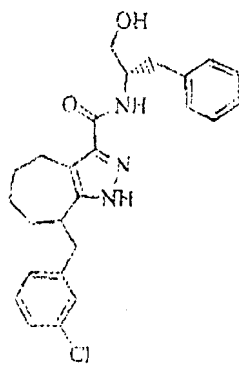
comp 163



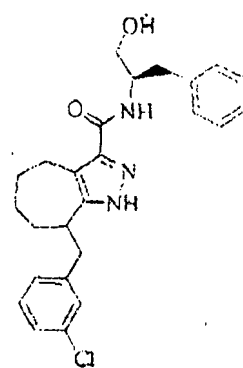
comp 164



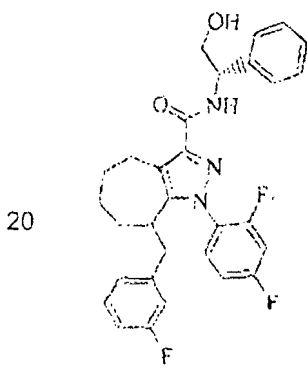
comp 165



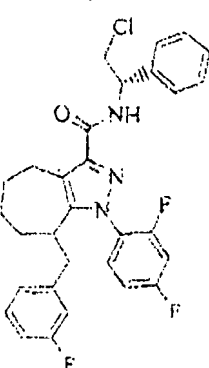
comp 166



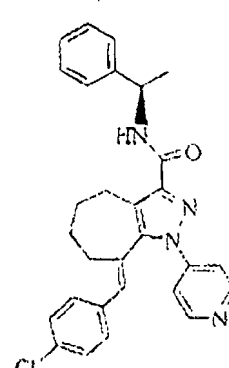
comp 167



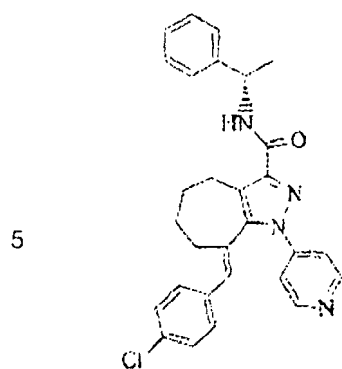
comp 168



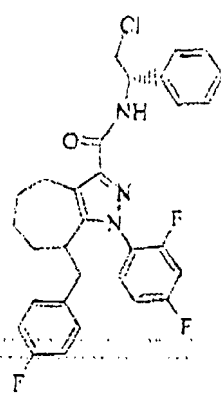
comp 169



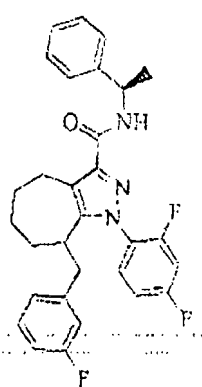
comp 170



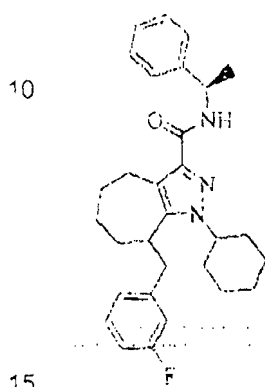
comp 171



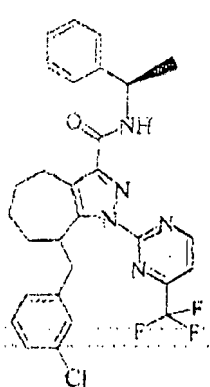
comp 172



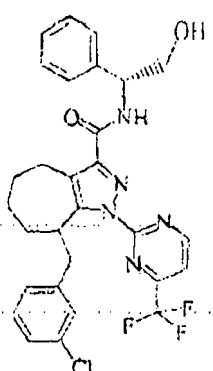
comp 173



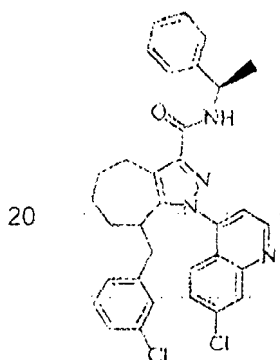
comp 174



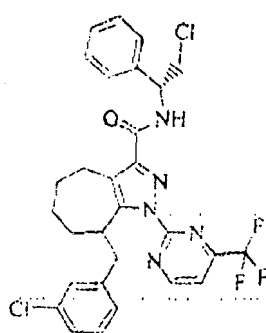
comp 175



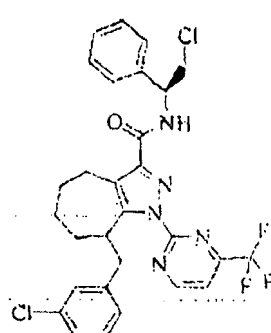
comp 176



comp 177

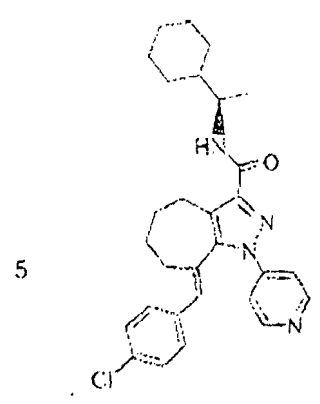


comp 178

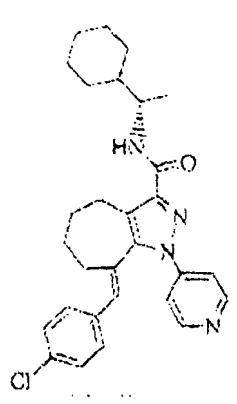


comp 179

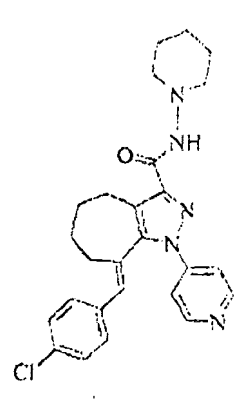
5



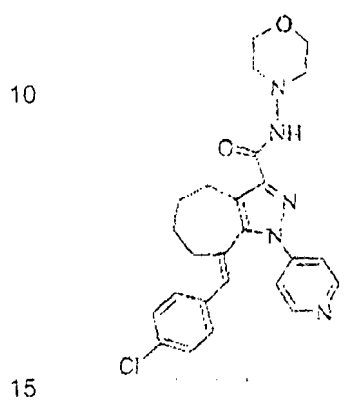
comp 180



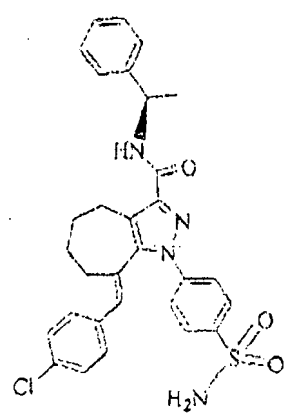
comp 181



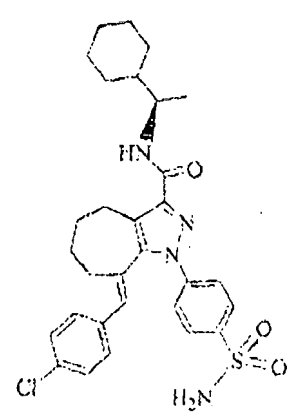
comp 182



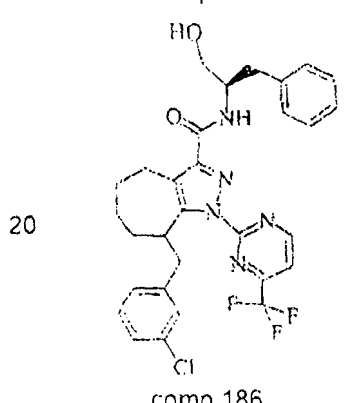
comp 183



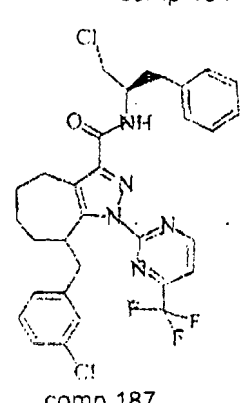
comp 184



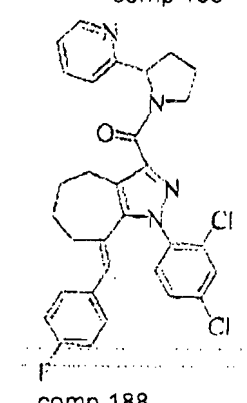
comp 185



comp 186



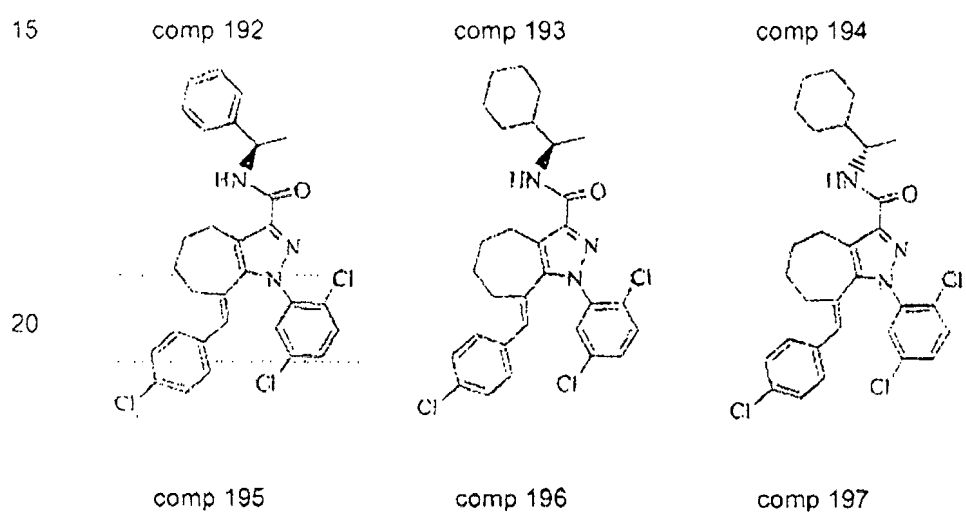
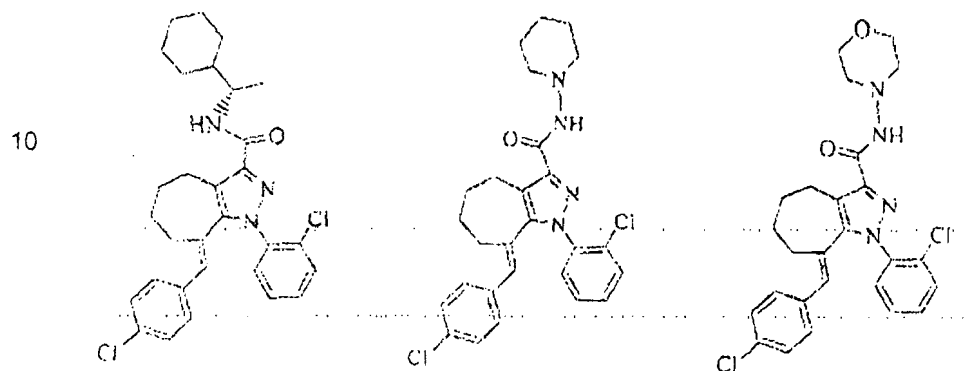
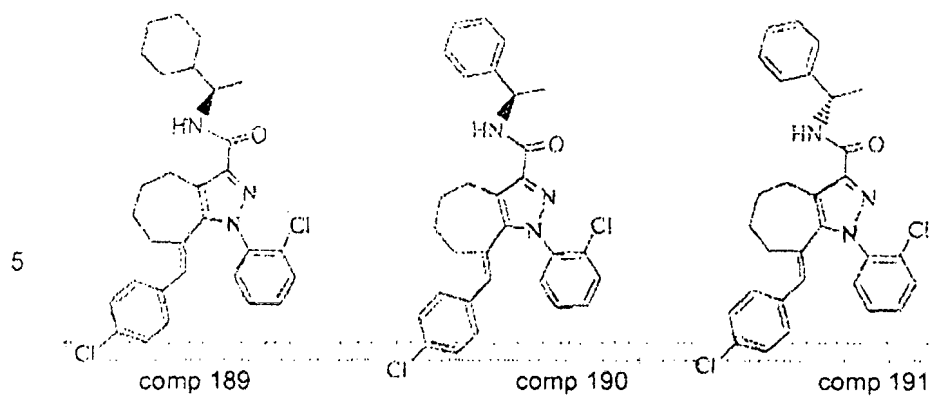
comp 187



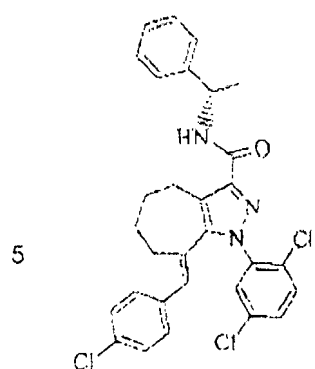
comp 188

20

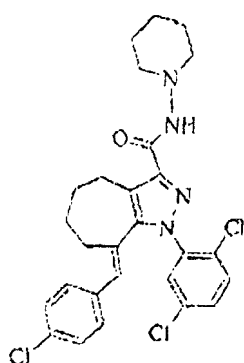
52



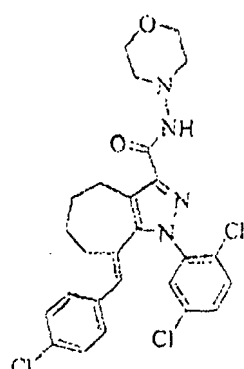
57



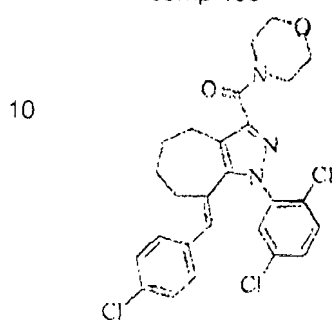
comp 198



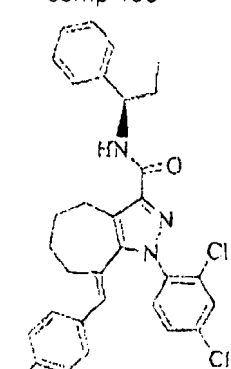
comp 199



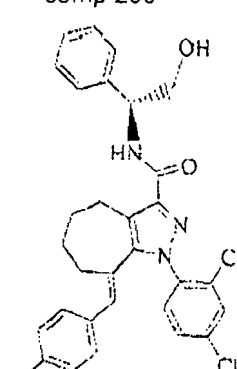
comp 200



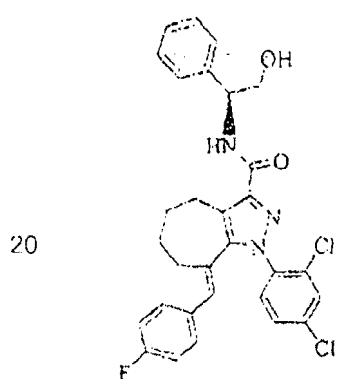
comp 201



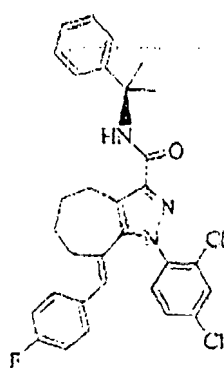
comp 202



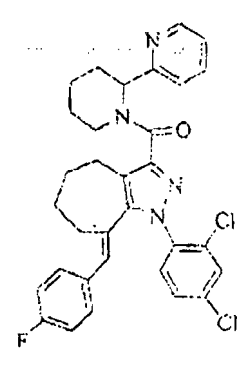
comp 203



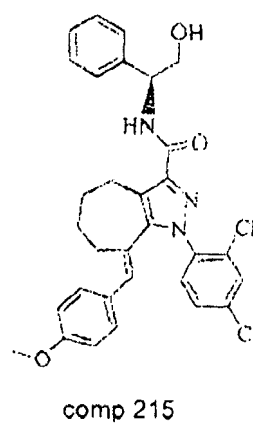
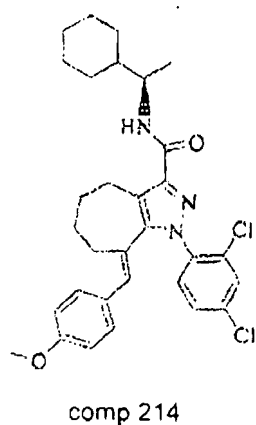
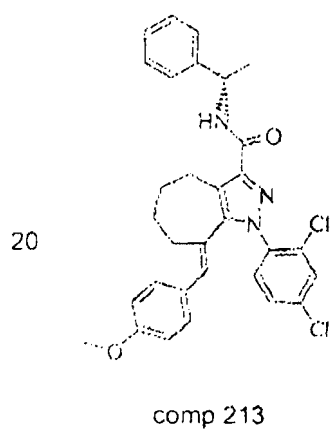
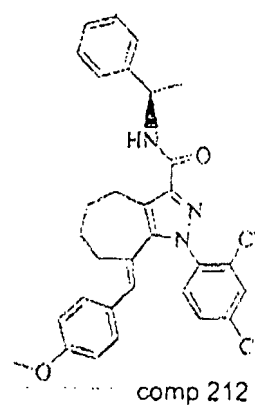
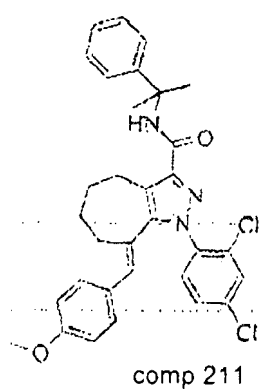
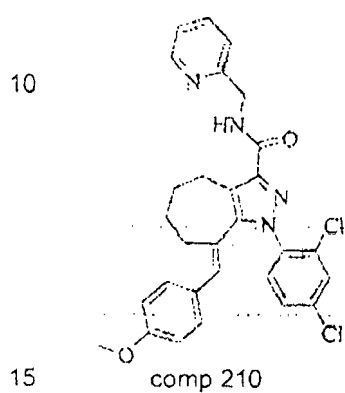
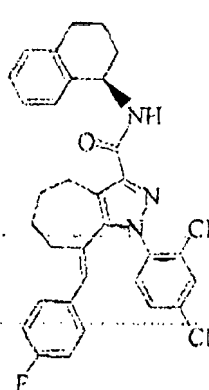
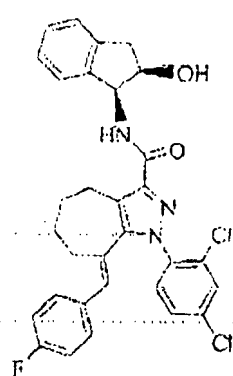
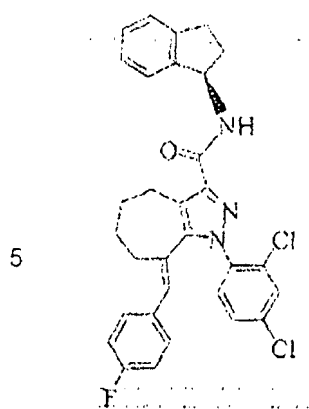
comp 204



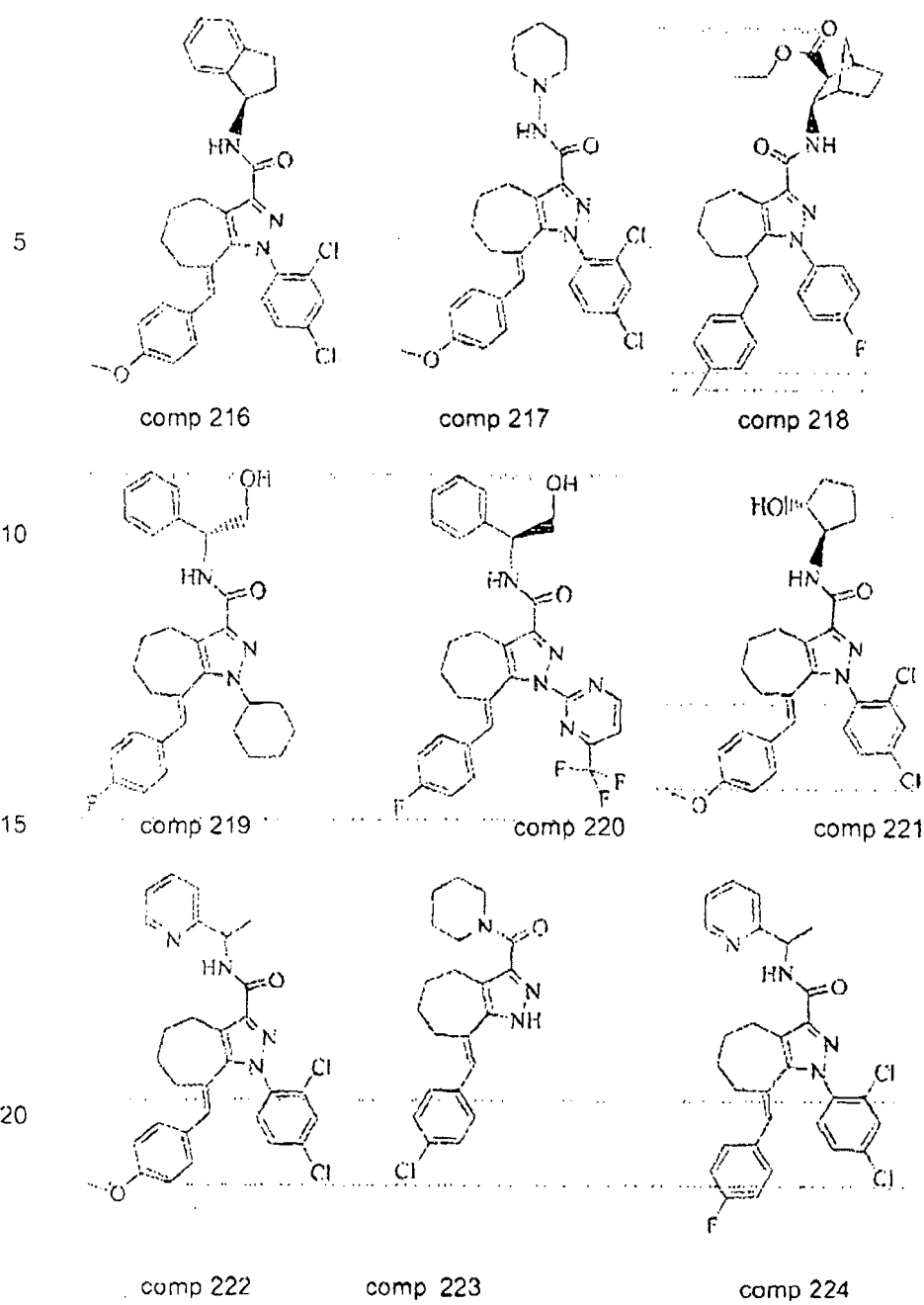
comp 205

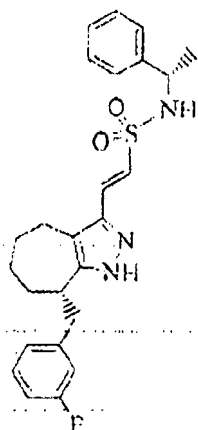
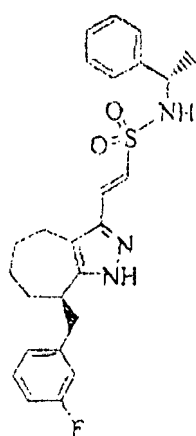
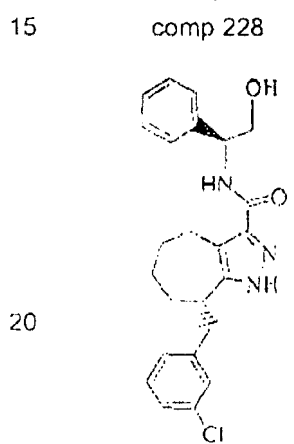
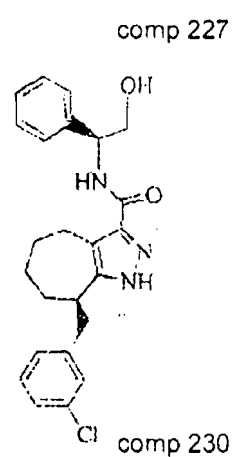
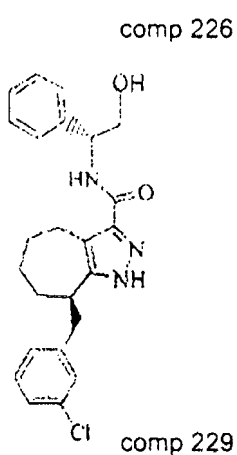
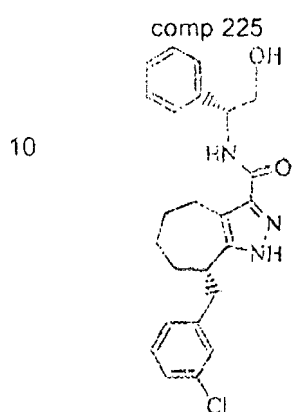
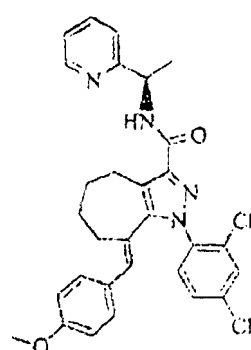
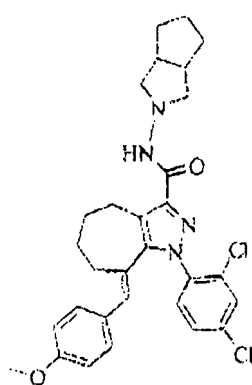
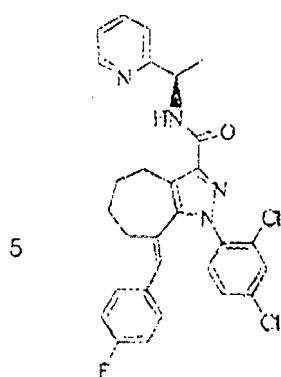


comp 206



55

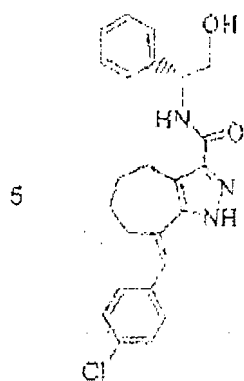




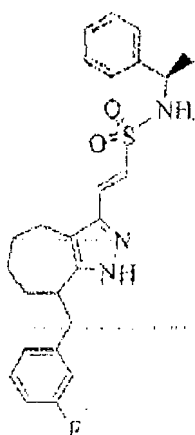
20

57

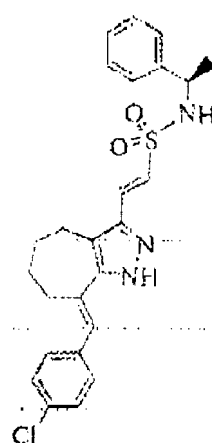
comp 231



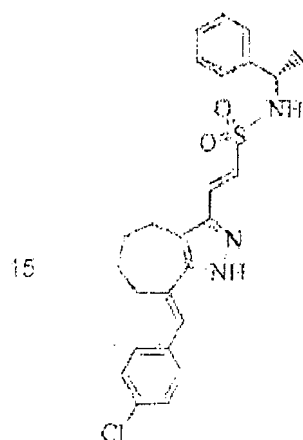
comp 232



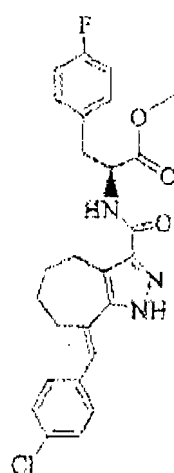
comp 233



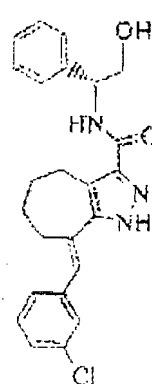
comp 234



comp 235



comp 236

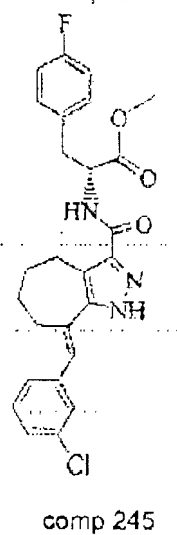
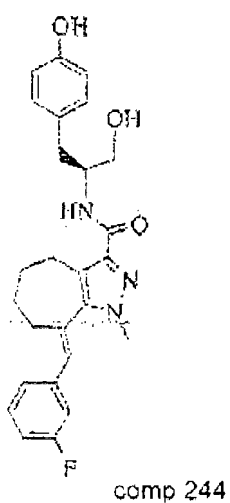
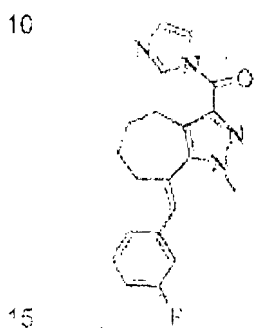
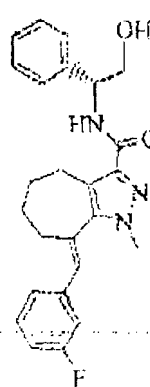
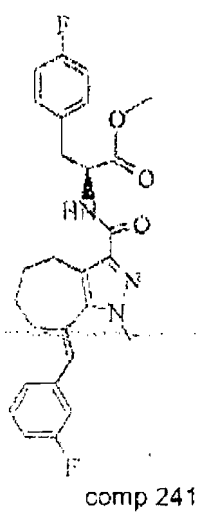
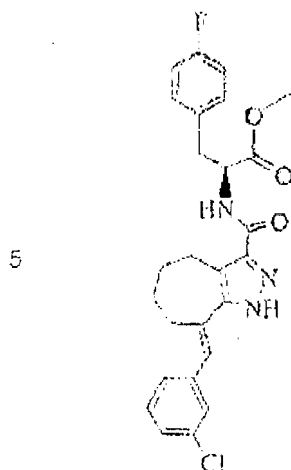


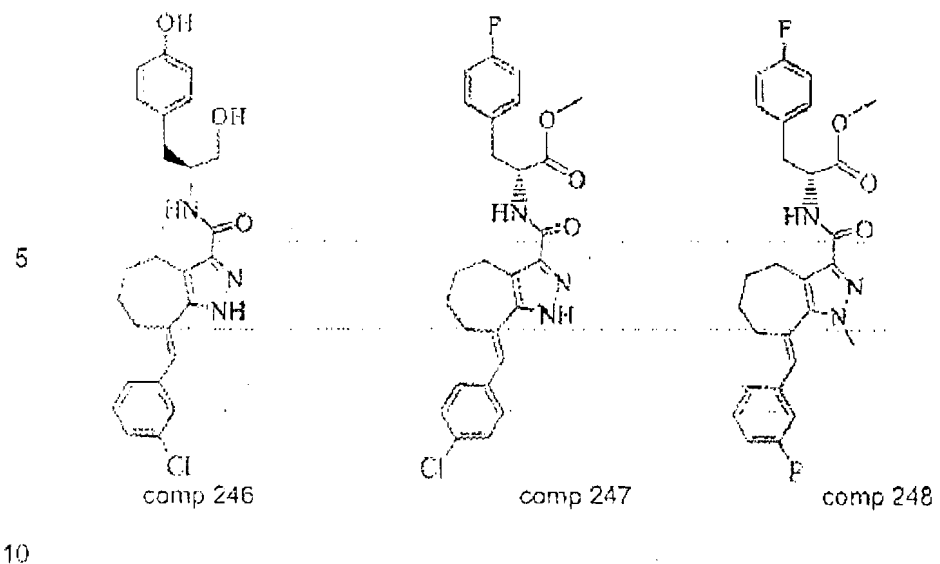
Comp 237

20

comp 238

comp 239





Definiciones

Como se usa aqui, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o recta saturada de hasta 10 átomos de carbono. Alquilo típicamente incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y lo similar.

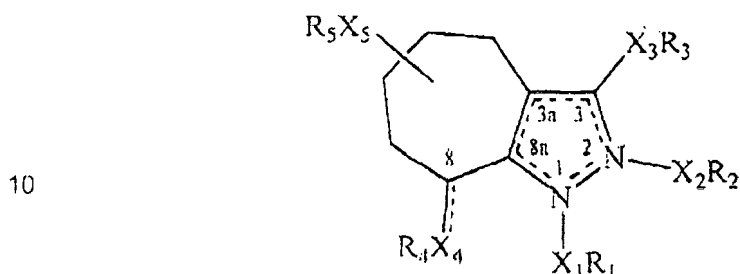
El término "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser en cualquier átomo de carbono de alquilo o alquilo inferior y, cuando variables sustituyentes y sustituidas adicionalmente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alquileno" se refiere a un grupo de enlace hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o recta, saturado de hasta 10

60

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

- 5 1.- Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo a la fórmula (I):



- o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y posiciones 3a-8a en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de dos enlaces dobles presentes cuando
- 15 X_1R_1 está presente; las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y posiciones 8a-1 en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; las líneas de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa el sitio para un enlace doble; X_1 está ausente o alquileo inferior; X_2 está ausente o alquileo inferior;
- 20 en donde solamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente, alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está

ausente; X_5 está ausente o alquileo inferior; R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno

5 opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente

10 sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más

15 posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior y R_4 es hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo,

20 cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior

- (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo) o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones
- 5 por hidroxilo, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo) o halógeno; R_5 es hidrógeno, hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por
- 10 halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_6 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno sustituido opcionalmente por uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo
- 15 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; R_8 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en
- 20 donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en

una o más posiciones por halógeno o hidroxilo; carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada
5 uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; Z_1 y Z_2 son cada
10 uno ausente o alquilo; y, Z_3 está ausente, $-NH-$, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi).

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado
15 además porque X_1 está ausente y R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en
20 una o más posiciones por halógeno).

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_1

está ausente o alquilo; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-(R_6)$; X_3 está ausente; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en

donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalquilo); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo
5 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior;
10 Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o
15 más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior;
20 Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno),

alcoxi o aminosulfonilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; 5 Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde cicloalquilo de C_3-C_{12} está opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o carbamoilalquilo.

10 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, 15 R_{10} es hidrógeno o heterociclilo, en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más de carbonilalcoxi.

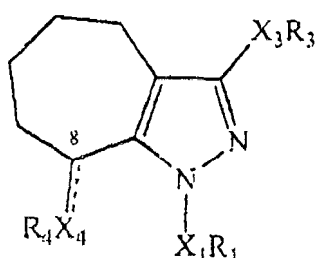
12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 20 está ausente, o es alquileno inferior y R_4 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado

además porque la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente. X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

- 5 14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque X_5 está ausente y R_5 es hidrógeno.

- 10 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque también comprende un compuesto de fórmula (Ia):



- 15 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente o alquileno inferior; X_3 está ausente o alquilideno inferior; X_4 está ausente o es alquileno inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente; R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno sustituido opcionalmente en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más
- 20

200

- posiciones por halógeno); R_3 es $-C(O)-(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en donde arilo está sustituido opcionalmente en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y
- 5 X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno sustituido opcionalmente en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo; Z_2 está ausente o alquilo; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en
- 10 donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), carboxi,
- 15 carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

- 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque se selecciona de: (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 20 carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del

201

286

- ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-
- 5 biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-
- 10 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 15 carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(2E)-3-[1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-acrilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,
- 20 éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster terc-butílico del

202

- ácido (2S,3R)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido 3-[(1-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-
- 5 amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 15 adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-trifluorometil-
- 20 bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-

203

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-
- 5 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- 10 cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-
- 15 trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2S)-2-[(1-
- 20 ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-

204

- bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster metílico del ácido (2R)-2-([(8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-([(8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-10 {1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-{1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-{1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, 15 piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, 20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-

205

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido

206

- (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-
- 5 carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-
- 10 (3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del
- 15 ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-
- 20 metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 5 carboxílico, 4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida, [1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-
- 10 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
- 3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-
- 15 fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-
- 20 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-

dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-

209

cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-
5 amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
10 3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il).metanona, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-

250

- 1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-
fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-
propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-
etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-metil-1-fenil-etil)-
amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
10 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-
2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona, (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-
dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico, [(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-
fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
15 carboxílico, (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-
dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico, (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-
metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-
metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-
20 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-
fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida
del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-

211

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- 5 cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-
- 10 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona, (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
- 15 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-
- 20 hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-

212

- 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,
- 5 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-
- 10 amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-
- 15 metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 20 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, o

éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.

17.- Un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide en
5 un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el receptor de cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es un agonista,
10 antagonista o agonista inverso del receptor.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se refiere a apetito, metabolismo, diabetes, presión intra-ocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y del humor, ataques, abuso de sustancias,
15 entendimiento, cognición o memoria, contracción del órgano o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, actividad motriz o trastornos del movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo del dolor o neuroprotección.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 17,

caracterizado además porque comprende el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo mediado por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al
5 sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de conformidad con la reivindicación 1.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001mg/kg/día a
10 aproximadamente 300 mg/kg/día.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque también comprende la etapa de administrar al sujeto un producto de combinación y/o terapia que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un agente
15 terapéutico.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque el agente terapéutico es un anti-convulsivo o un agente contraceptivo.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24,
20 caracterizado además porque el anti-convulsivo es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

215